

## 【学位論文審査の要旨】

### 1 研究の目的

胆汁はわずかに黄緑色を特徴とする消化液の一つであり、肝臓から分泌、胆のうに貯蔵の後、食物の消化中に胆管を通して十二指腸に供給される。胆汁の組成は、ムチン、リン脂質、ビリルビン、胆汁酸塩、などを含む水溶液であり、特徴的なレオロジー特性を示す。胆のう、胆管などからなる胆道系の恒常性の喪失によって胆汁成分が過飽和になり、胆石と呼ばれる固体の結晶が形成されることが知られている。こうした状況は胆道閉塞などさまざまな胆道系疾患とも関係しており、生化学的な要因のみならず、胆道・胆のう内の胆汁の流れが重要な原因の一つとして考えられている。流れの視点から胆石形成機構や胆道疾患の原因を理解することは、より良い診断と治療のために重要である。

一方で、胆汁は糸を引く特性（曳糸性）を有するなどの特徴的なレオロジー特性を有している。この胆汁の有するレオロジー特性が、胆道系の胆汁の流れに直接影響しており、胆汁のレオロジー特性と胆道系の流れの関係を明らかにすることは診断のみならず革新的な検査技術の開発、新しい治療法、治療技術の確立にも重要である。しかしながら、医学的な観点からのいくつかの研究はあるものの、胆汁の曳糸性をはじめとしたレオロジー特性に着目した研究はおこなわれておらず、詳細なレオロジー特性の解明は、胆汁の流動の異常とそれに続く胆石の形成機構の解明をはじめとした様々な胆道系疾患の予測、診断に重要である。

本論文は、胆汁のレオロジー特性を明らかにし、胆道系疾患の予測、診断に重要な胆汁の流れおよび胆石の形成に影響を与えるレオロジー特性の影響を評価した。特に、胆汁の曳糸性に着目した伸張粘度特性、ずり粘度と密度との関係、粘弾性特性、粘度と pH との関係性を明らかにし、これらをふまえた胆汁の流動評価モデルを提案し、モデルを適用した数値流体解析による評価をおこない、胆道系疾患の予測・診断に重要な知見を整理した。

### 2 研究の方法と結果

本論文では、胆汁のレオロジー特性を実験的に明らかにし、胆道系疾患の予測、診断に重要な胆汁の流れとの関係に関して数値流体解析を合わせて用いることで議論した。

はじめに、胆汁の曳糸性と伸張粘度に着目し、その詳細特性を実験的に明らかにした。ブタの胆のうから抽出された胆汁を溶液相と堆積相に分離することでそれぞれの詳細な流動特性を評価可能なことを示し、コーンプレート型レオメーターによりずり粘度計測をおこない、胆汁の溶液相と堆積相のそれぞれのずり粘度と粘弾性特性を詳細に明らかにした。胆汁は  $10^3 \text{ s}^{-1}$  のずり速度域においてせん断による粘度低下を示すシアニングを示すことを明らかにし、それぞれの相に関して詳細に整理した。続いて、胆汁の特性の一つである伸張粘度特性を、伸張粘度計測装置を使用し、試料伸張時の直径変化を測定することにより計測し、伸張特性を詳細に明らかにした。

これらをふまえて、胆汁の密度とずり粘度の関係に着目し、密度と粘度の関係には高い

相関があり線形近似式により整理できることを明らかにし、胆道系疾患の予測・診断への適用や簡易な検査技術のために重要な詳細特性を評価した。また、微小胆管などをはじめとする細管内での流動特性を明らかにするために、細管流動時の圧力損失特性を評価し、回転粘度計と細管粘度計での計測方法による差異についても明らかにした。

あわせて、胆汁の粘弾性特性に及ぼす pH の影響を明らかにした。試料胆汁の pH を 3 つの群に分類し、pH とずり粘度の関係性、粘弾性特性。胆汁のずり粘度と pH は比例関係を示し、pH の変化により粘弾性特性も大きく変化することを示した。これらの結果をふまえ、粘弾性特性を表現可能なバーガーモデルによって、胆汁のクリープと回復挙動を表現することができることを示した。さらに、胆汁の粘弾性特性と pH との関係から、これらの流動に影響を与える因子に関して議論し、レオロジー特性から予測される指標を用いた胆道系疾患の予測・診断への可能性として、胆汁うっ滞につながるゲル化特性と pH との関係を示した。

最後に、胆汁の伸張粘度をはじめとするレオロジー特性を適用した数値流体解析により胆汁の胆管内流れに及ぼすレオロジー特性の影響を明らかにした。ニュートン流体における流れと胆汁のレオロジー特性を適用した 3 つのモデルによる数値解析結果を比較検討した。曳糸性をつかさどる伸長粘度とせん断による粘性変化特性の両方を表現可能なモデルが有用であり、胆汁の伸張粘度特性がらせん状の形状を有する胆管部における二次流れに影響を与えていることを明らかにした。

### 3 審査の結果

本論文は、胆道系疾患の評価のために利用するために重要となる胆汁のレオロジー特性を各種因子を実験的に明らかにし、胆管内の流れとレオロジー特性の関係を数値流体解析により明らかにした研究であり、新しい診断技術への適用など重要な成果がまとめられている。特に、従来は注目されていなかった曳糸性に重要な伸張粘度の重要性を示した点は、大変有意義な成果である。また、胆汁のレオロジー特性を表現可能なモデルを用いて数値流体解析により胆管内の流れを評価した成果は、胆のう内での胆汁うっ滞による胆石形成などの予測や予防などにつながる重要な知見を示しており、その社会的な貢献も高い。工学的な観点からは革新的な診断技術への応用も可能な基盤となるレオロジー特性を詳細に整理しており、今後の臨床的な展開に向けて重要な成果である。

具体的には、胆汁の伸張粘度を、溶液相と堆積相とに分離することで定量的に示し、堆積相において  $20\text{Pa}\cdot\text{s}$  の高い伸張粘度を示すことを明らかにしている。さらに、胆汁の粘度と密度に高い相関を有することを示し、温度管理なども含め計測の難しい粘度計測に代わり、密度計測によって粘度を予測可能なことを提案している。このことは、胆石形成などに影響を与える胆汁の特性評価を容易に行える可能性を提示したものであり、革新的な診断技術への重要な知見である。さらに、胆汁の pH とずり粘度は比例関係を示すこと明

らかにしている。流動性の低下の原因となるゲル化特性に関して pH との関係を詳細に明らかにしており、胆道系疾患の評価のために有用な知見を報告している。

これらの実験的に明らかにされた胆汁のレオロジー特性をふまえ、数値流体解析により胆管内の流れを検討した点も重要な成果である。胆汁のレオロジー特性を表現可能なモデルを適用した数値流体解析を行い、伸長粘度とせん断による粘性特性変化の両方を表現可能なモデルが胆汁の流動予測には有用であることを示している。これらの結果は臨床のための数値解析モデル確立に向けて重要な貢献である。特に、胆道内、特に胆のうからの流動を支配するらせん状の形状を有する胆管部において二次流れにより複雑な流れ構造となる。この領域において粘度が高くなることで、流動性が低下し、胆石形成につながる可能性を提示したことは、将来の臨床利用への糸口となる胆道系疾患の予測・診断に重要な知見である。

以上を総合的に判断した結果、本論文で得られた成果は博士（工学）を授与するに十分であるものと判断できる。

#### 4 最終試験の結果

本学学位規定に則り、論文審査委員による論文審査会を3回開催し、本論文の内容及び関連分野に関して、多角的な視点から審査委員による口頭及び筆答の試験を実施した。また、2020年8月17日に公開の論文発表会を開催し、学内外からの参加者を得て多角的な討論を行った。これらの結果を総合的に考慮し慎重に審査した結果、博士（工学）としての専門科目に関する十分な学力を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。